

Diferenciálna diagnostika kožných nežiaducich účinkov anti-TNF-alfa liečby (Differential diagnostics of skin non-desirable effects of anti-TNF-alpha treatment)

Vorčáková, K.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

Súhrn

Autori diferenciálne diagnosticky rozoberajú problematiku špecifických ale aj nešpecifických lézií kože, imitujúcich viaceré dermatózy, ktoré sa objavujú u pacientov pri chronických zápalových ochoreniach čreva, reumatoidných zápalových ochoreniach a pri psoriáze, liečených anti-TNF-alfa molekulami. Popísané manifestácie môžu byť priamo vyvolané anti-TNF-alfa liečbou v prostredí základného ochorenia liečeného biologikom, alebo sú základnou klinickou jednotkou asociovanou so základným ochorením. Z klinickej praxe autori vybrali 10 kazuistík poukazujúcich na zložitosť problematiky z pohľadu diagnostiky, patogenézy a liečby ochorenia s dilemou ukončiť alebo pokračovať v anti-TNF-alfa liečbe, alebo ju nahradiť inou molekulou. Vo všetkých 10 prípadoch boli pacienti liečení anti-TNF-alfa molekulami a mali Crohnovu chorobu s recidivujúcimi erysipelas membra penisu s MGUS, mimočrevnú formu Crohnovej choroby, Crohnovu chorobu s erythema nodosum, Crohnovu chorobu s pyoderma gangrenosum a hidradenitis suppurativa, Crohnovu chorobu s leukocytoklastickou vaskulitídou, Crohnovu chorobu s hidradenitis suppurativa, psoriázu s hidradenitis suppurativa, chronickú ložiskovú psoriázu s prechodom do pustulózne generalizovanej psoriázy, psoriázu s alergickou reakciou po ampicilíne s následnou generalizáciou psoriázy a Crohnovu chorobu a scabies nodosa.

Kľúčové slová: chronické zápalové ochorenia čriev, reumatoidné zápalové ochorenia, psoriáza, anti-TNF-alfa liečba, kožné manifestácie, nežiaduce účinky liečby

Abstract

The authors analyse differential by diagnostically specific and non-specific skin lesions imitating various dermatoses which are developing in patients with bowel inflammatory diseases, rheumatic inflammatory diseases and psoriasis, treated by anti-TNF-alfa molecules. The described dermal manifestations may be evoked directly by anti-TNF-alfa treatment, or can be classified as typical associated diseases in relation with primary disease. The authors presented 10 case reports treated by anti-TNF-alfa molecules, all interesting from the point of view of diagnosis, pathogenesis and therapy, with the dilemma – whether to finish, continue or to switch biologic therapy to another molecule. All presented case reports were treated by anti-TNF-alfa molecules because they had Crohn's disease with recidivans erysipelas of the penis with MGUS, extraintestinal manifestations of the Crohn's disease, Crohn's disease with pyoderma gangrenosum, Crohn's disease with pyoderma gangrenosum and hidradenitis suppurativa, Crohn's disease with leukocytoclastic vasculitis, Crohn's disease with hidradenitis suppurativa, psoriasis pustulosa generalisata variant Zum Bush, generalisation of psoriasis after allergic reaction (ampicillin) and Crohn's disease and scabies nodosa.

Key words: bowel inflammatory disease, rheumatic inflammatory disease, psoriasis, anti-TNF-alpha treatment, dermal manifestations, non-desirable side-effects

Pri diferenciálnej diagnostike kožných prejavov indukovaných anti-TNF-alfa liečbou je dôležité poznať, aký liek alebo lieky na aké základné ochorenie pacient užíva, pretože problémové kožné prejavy nemusia súvisieť s liečbou, ale so základným ochorením. Pri liečbe infliximabom musíme myslieť aj na kožné prejavy, ktoré môžu súvisieť s chimérickou zložkou infliximabu a jeho intravenóznym podávaním. Dôležité je tiež poznať interval vzniku prejavov, ich manifestácia v priamej súvislosti s podaním lieku a pretrvávanie, alebo vznik v časovom období, nesúvisiacom s podaním lieku. Anamnesticky je dôležitá rodinná anamnéza, vzhľadom na možný familiárny výskyt ochorenia, vek objavenia sa prvých prejavov ochorenia (od útleho detstva po súčasnosť), poznanie všetkých asociovaných ochorení, na ktoré sa pacient liečil a lieči, ako aj údaje o liekovej alergii

a o všetkých liekoch, ktoré pacient užíva. Dôležité je tiež poznať pracovné zaradenie pacienta, jeho koníčky a domáce prostredie.

Cieľom publikácie je stručný popis špecifických kožných manifestácií pri chronických zápalových ochoreniach čreva (ďalej IBD – inflammatory bowel diseases), pri reumatoidných zápalových ochoreniach a pri psoriáze.

Diferenciálna diagnostika kožných lézií u pacientov s IBD, liečených anti-TNF-alfa molekulami

Viac ako 40% pacientov s IBD má mimočrevné prejavy, najčastejšie s kožnou manifestáciou [1]. V prípade Crohnovej choroby (ďalej CD) sú častejšie ako v prípade ulceróznej kolitídy (ďalej UC). Najčastejšími prejavmi sú periférna artritída, aftózna stomatitída, uveitída a erythema nodosum.

Kožné prejavy IBD môžeme rozdeliť do piatich skupín [2, 3]:

- a) špecifické kožné manifestácie s rovnakým histologickým obrazom ako pri základnom ochorení CD a UC;
- b) reaktívne kožné prejavy súvisiace s CD a UC;
- c) ochorenia asociované s IBD – komorbidity;
- d) sekundárne asociované ochorenia s IBD;
- e) nežiaduce účinky anti-TNF-alfa liečby IBD.

a) Špecifické kožné manifestácie s rovnakým histologickým obrazom ako pri základnom ochorení CD a UC

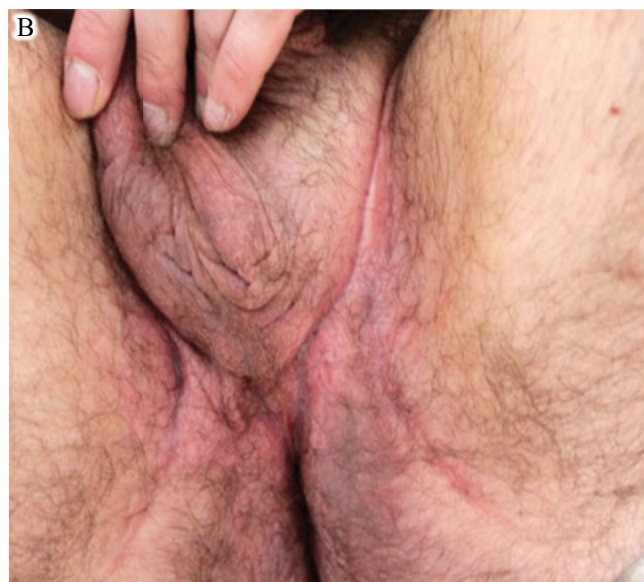
V orofaciálnej lokalizácii, na sliznici dutiny ústnej a pier sú to aftózne stomatitídy, ulcerácie ako okrúhle ostro ohraničené ložiská, niekedy hojace sa jazvičkami, častejšie pri CD (10%) ako pri UC (4%).

Perianálne fisúry a fistuly má viac ako 50% pacientov s CD, v prípade UC sú vzácne. Fisúry sú nebolestivé, fistuly sú interné alebo enterokutánne, s možnosťou deštrukcie sfinkterov [3].

Metastatické prejavy s rôznorodou kožnou symptomatológiou ako edém, erytém, fistuly, fisúry labii, skróta a penisu sú častejšie u CD ako u UC. U detí je charakteristická lokalizácia v perigenitálnej oblasti, u dospelých aj iná lokalizácia, ako sú predkolenia, trup, horné končatiny, pery a intertriginózna oblasť.

V klinickej praxi sme sa stretli s prípadom pacienta s recidivujúcimi, v poslednej dobe už pretrvávajúcimi opuchmi a začervenaním membra penisu a skróta, liečeného infliximabom pre CD. Zhoršenie kožného nálezu s teplotami až do 39,0 °C a vzostupom C – reaktívneho proteínu (ďalej

CRP) pozoroval nepravidelne, bez súvislosti s podaním infliximabu. Pri poslednom ataku ochorenia urológ vyslovil podozrenie na incipientné prejavy Furnierovej gangrény penisu s CRP 162 mg/ml (norma do 5,0 mg/ml). Po antibiotickej liečbe gentamycinom a claforanom prejavy regredovali za normalizácie CRP. Diferenciálne diagnosticky sa uvažovalo aj o metastatickej forme CD. Biochemicky bola potvrdená hraničná elevácia anti-streptolýzínu o 206,7 (ďalej ASLO, norma do 200,0 IU/l). Po zahájení ATB liečby penicilínom a dlhodobej profylaktickej antibiotickej liečbe (pendeponizácia – 3MU i.m. každé 2 týždne) prejavy regredovali, za normalizácie hodnôt ASLO a CRP. Pacient je asi rok bez recidívy erysipelas. Hematologickými vyšetreniami však bola pacientovi diagnostikovaná monoklonálna gamapatia neistého významu, pôvodne benigná monoklonálna gamapatia (MGUS – monoclonal gammopathy of unknown significance) s nálezom monoklonálnej gamapatie IgG (28,7 g/l; norma do 16,0 g/l), v imuno ELFO s vysoko pozitívnou gamafrakciou 30,7%, (norma 19%) s prekrytím paraproteínu v sére, pozitívitou kappa ľahkých reťazcov 6,91 g/l (norma do 4,4 g/l), kappa ľahkých reťazcov 3,1 g/l (norma do 2,4 g/l), s hraničnou pozitívitou beta-2 mikroglobulínu 2,65 mg/ml (norma do 2,25 mg/ml) pri referenčných hodnotách LDH aj ostatných hepatálnych enzýmov, ako aj urey a kreatinínu. Trepanobiopsia kostnej drene zobrazila nešpecifické reaktívne zmeny hemopoézy s disperznými aj perivaskulárnymi a pruhovitými zhlukmi zreých jednoznačne polyklonálnych (K+, L+) plazmocytov v rozsahu do 10%, klasifikované ako MGUS. Kožné prejavy sme hodnotili ako recidivujúci erysipelas membra penisu v podmienkach CD liečenej infliximabom a MGUS.



Obr. 1 • 28-ročný pacient s 3-ročnou anamnézou silne secernujúcich fisúr v oblasti skróta siahajúcich až do perianálnej oblasti. Anamnesticky pred 6 rokmi diagnostikovaná CD, ktorá bola posledné 3 roky pre latenciu črevných prejavov bez liečby. Pacient bol sledovaný v mieste bydliska chirurgom ako recidivujúce fistuly a zápaly, zvažovaná bola aj diagnóza hidradenitis suppurativa. Opakovaná ATB liečba nevedla k zlepšeniu kožného nálezu. Po vyšetrení na našej klinike sme prejavy prehodnotili ako extraintestinálnu manifestáciu CD pri latencii základného ochorenia. Na ministerskú výnimku bola u pacienta podaná biologická liečba adalimumabom v intenzifikovanom režime (160 mg, po týždni 80 mg, potom 40 mg každých 7 dní). Obr. 1A pred zahájením liečby, obr. 1B po 2 mesiacoch liečby adalimumabom, kompletná sanácia prejavov

b) Reaktívne kožné prejavy súvisiace s CD a UC

Medzi najčastejšie reaktívne kožné prejavy patrí erythema nodosum, pyoderma gangrenosum a Sweetov syndróm, zriedkavejšie leukocytoklastická vaskulitída, BADAS (bowel associated dermatitis-arthritis syndrome), pyodermatitis vegetans [3].

Erythema nodosum

Erythema nodosum (ďalej EN), postihuje 4 – 15% pacientov s CD a 3 – 10% pacientov s UC. EN je reaktívnym prejavom a koreluje so závažnosťou črevného ochorenia, zhoršuje sa v prípade atakov kolitídy [4].

Iba 4% chorých s EN má IBD. Priebeh ochorenia je často febrilný s artralgiami alebo artritídou [1]. Typickými prejavmi sú bolestivé teplé uzly veľkosti 1 – 5 cm, ktoré začínajú ako

červenofialové makuly na koži, najčastejšie na extenzoroch dolných, menej horných končatín, môžu však byť aj na trupe [3], histologicky pod obrazom fokálnej pannikulitídy s lymfocytohistocytárnym infiltrátom spodnej časti dermis [5].

V diferenciálnej diagnostike EN u pacientov liečených anti-TNF-alfa molekulami, je potrebné myslieť aj na biologikom indukovanú sarkoidózu, prebiehajúcu pod klinickým obrazom EN. Keďže klinický obraz EN koreluje so závažnosťou IBD, liečebne sa odporúča krátkodobá nízko dávková kortikoterapia, prípadne kombinácia s iným imunosupresívom, čím by sa ešte viac zintenzívnil imunosupresívny účinok biologika, alebo sa odporúča prechod na zvýšenú dávku alebo kratší interval podania biologika. Liečebný postup (intenzita a dĺžka) závisí aj od stavu základného ochorenia.



Obr. 2 • Pacientka pre CD liečená infliximabom, konzultovaná pre kožný nález, ktorý bol hodnotený ako reaktívny prejav erythema nodosum – obr. A1, A2. K liečbe bol pridaný metylprednisolon (8 mg denne). Po týždni bol nález kompletne sanovaný – obr. B

Pyoderma gangrenosum

Pyoderma gangrenosum (PG) je druhým najčastejším kožným prejavom pri IBD. Na rozdiel od EN sú prejavy častejšie pri UC (5 – 12%) ako pri CD (1 – 2%) [6]. Názory na koreláciu PG a IBD sú kontroverzné. Všeobecne sa PG nespája s atakmi črevného ochorenia, a teda nemá koreláciu so závažnosťou IBD ako v prípadoch EN [3].

Klinický obraz PG tvoria intenzívne bolestivé neinfekčné pustuly, noduly, nekrotizujúce ulcerácie, najčastejšie na

predkoleniach, ale aj na trupe a iných častiach tela. Defekty sú okrúhle, ostro ohraničené s výraznými tmavočervenými podmíňanými okrajmi a červenofialovým periférnym lemom. Podľa klinického obrazu sa PG delí na pustulóznu, bulóznu a vegetujúcu formu. Samostatne sa vyčleňuje peristomická forma [7], ktorá vzniká od 2 týždňov do 3 rokov od zavedenia stómie [8]. Je znakom patergie PG, kde akékoľvek poranenie môže navodiť vznik nových prejavov ochorenia.



Obr. 3 • Pacientka s ťažkou formou CD, liečená infliximabom s prejavmi PG, ktoré začali na koži predkolení, neskôr stehien. Po zmene biologika na adalimumab a kombinovanej imunosupresívnej liečbe (metotrexat 17,5 mg, postupne retrahované na 7,5 mg jedenkrát týždenne, methylprednisolon 0,5 mg/kg hmotnosti denne retrahované až na 4 mg denne, kyselina listová 10 mg denne 6 dní v týždni), došlo ku sanácii kožných prejavov. Prejavy v oblasti pod prsníkom pred liečbou – obr. A1 a po liečbe – obr. A2, prejavy v oblasti členka pred liečbou – obr. B1 a po liečbe – obr. B2. Pacientka mala inoperabilné prejavy PG aj v oblasti prínosových dutín, s deformitou septa a sedlovitým nosom. Po znížení supresie pre dobrý kožný nález došlo ku exacerbácii CD s následnou nutnou resekciou čreva, zavedením stómie, s následným vznikom peristomickej formy PG. Po imunosupresívnej liečbe mykofenolát mofetylom 1,5 g denne v kombinácii s 0,5 mg methylprednisolonu/kg hmotnosti denne došlo ku sanácii peristomickej PG a výraznej regresii prejavov v dutine nosnej. V súčasnosti pacientka užíva 1,0 g mykofenolát mofetylom denne v kombinácii s 4 mg methylprednisolonu denne. Obr. C1 pred liečbou a obr. C2 po liečbe, prejavy PG v pooperačnej rane – obr. D1 pred liečbou a po liečbe – obr. D2

Biopsia z periférie ložiska sa odporúča iba v diagnosticky nejasných prípadoch. PG je klasifikovaná ako neutrofilná dermatóza, histologicky s mohutným dermálnym neutrofilným infiltrátom bez známkov infekcie, s prítomnosťou sterilných abscesov [4].

V diferenciálnej diagnostike PG pacientov liečených anti-TNF-alfa molekulami je potrebné uvažovať aj o ulcus cruris, spinocelulárnom karcinóme, vaskulitídach a ak sa pacient nelieči na IBD, aj o anti-TNF-alfa indukovanú PG.

Pacientom nastaveným na biologickú liečbu, v prípade vzniku PG sa snažíme efektívne navýšiť imunosupresiu. U pacientov s IBD je to možné navýšením dávky, skrátením intervalu podania biologika, prípadne kombináciou so steroidmi, cyklosporínom, mykofenolát mofetylom, metotrexátom, a pod. Voľba supresie, okrem aktivity základného ochorenia závisí aj od komorbidít pacienta.

Leukocytoklastická vaskulitída

Medzi imunologicky mediované nežiaduce účinky anti-TNF alfa liečby patria aj vaskulitídy, takmer v polovici prípadov leukocytoklastické. U pacientov s IBD liečených anti-TNF-alfa molekulami, v prípade vzniku vaskulitídy však musíme myslieť aj na primárnu asociáciu IBD s vaskulitídou. U pacientov s CD sa leukocytoklastická vaskulitída môže vyskytovať najmä v začiatkoch zápalového ochorenia čreva a pri jeho exacerbácii. V prípade UC vaskulitída predchádza ochorenie 1 mesiac až 2 roky [9].

Liečba leukocytoklastickej vaskulitídy pacientov liečených anti-TNF-alfa molekulami je nejednoznačná, nakoľko nie je možné odlišiť, či ide o prejavy nežiaduceho účinku lieku alebo reaktívnej formy ochorenia. Liečebne je najprv vhodné navýšiť imunosupresiu, v prípade refraktérnosti na takúto liečbu je treba liečbu biologikom ukončiť. V prípade reumatoidnej vaskulitídy môže byť vysadenie biologika len prechodné, a to za účelom sledovania ďalšieho vývoja klinických prejavov vaskulitídy [10].

c) Ochorenia asociované s IBD

Medzi najvýznamnejšie s IBD asociované ochorenia patria psoriáza, hidradenitis suppurativa, vitiligo, sekundárna amyloidóza, epidermolysis bulosa acquisita, flebitída, erythema multiforme, urtikária [3].

Psoriáza a IBD

Asociácia medzi psoriázou a IBD bola dokázaná už pred érou biologickej liečby, prevalencia však nie je známa. Existuje viacero štúdií, ktoré opisujú epidemiologickú, patogenetickú a genetickú asociáciu medzi psoriázou a CD. Lee a kol. [11] častejšie pozorovali psoriázu u pacientov s CD a ich prvostupňových príbuzných, ale aj u pacientov s UC, ako u kontrolnej skupiny.

Asociácia medzi psoriázou a IBD má svoje genetické pozadie. Lokusy na chromozómoch 16, 6, 4 a 3 boli spoločne dokázané a identifikované pre psoriázu aj CD. Výrazné prepojenie medzi UC, CD a psoriázou má gén PSORS1. Existuje však množstvo ďalších tzv. kandidátnych génov, ktoré spájajú IBD a psoriázu. Z toho vyplýva, že existujú spoločné patogenetické cesty prebiehajúce v čreve a koži. Psoriáza a CD sú zápalové ochorenia, kde primárna patogenetická cesta vedie cez Th1 lymfocyty produkujúce cytokíny ako TNF-alfa a INF-gama. Dôkazom je, že obidve ochorenia majú rovnaký liečebný efekt po adalimumabe aj infliximabe [12] (Tabuľka č. 1).

Tabuľka č. 1 • Prevalencia CD a UC v skupine pacientov z Európy a Severnej Ameriky [12]

	Prevalencia u pacientov so psoriázou (%)	Prevalencia v bežnej populácii (%)
Crohnova choroba	0,5	0,004 – 0,04
Ulcerózna kolitída	0,5	0,05 – 0,07

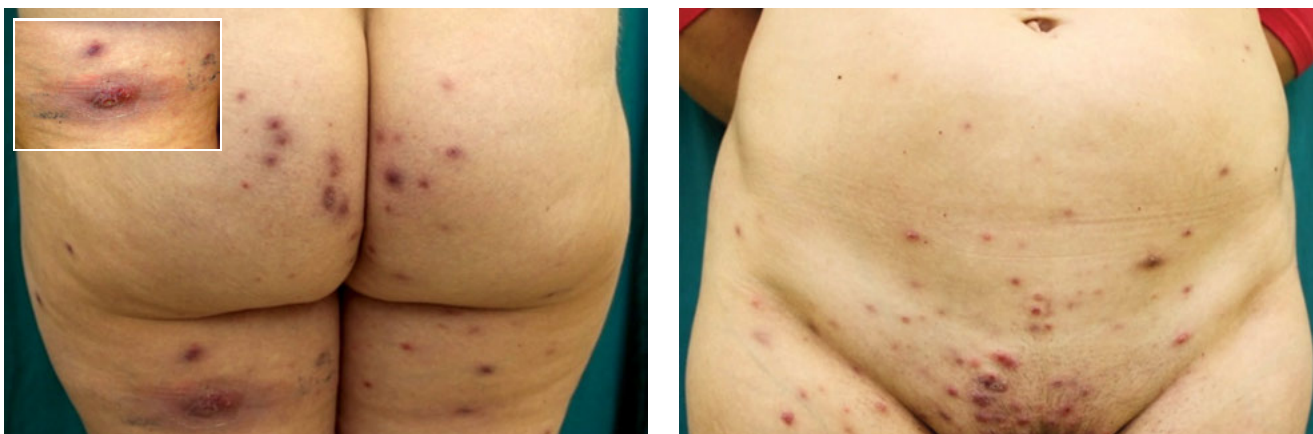
Pri diferenciálnej diagnostike novovzniknutej psoriázy počas anti-TNF-alfa liečby pomôže dôkladná rodinná anamnéza s možným familiárnym výskytom psoriázy a psoriatickej artritídy, ako aj údaje o kožných, aj keď iba diskrétnych prejavoch, imponujúcich ako psoriáza v priebehu života pacienta, takisto aj u členov jeho najbližšej rodiny. Napríklad údaj predchádzajúcej seboroickej dermatitídy v kapiliciu, v okolí ušíc môže byť prvým prejavom psoriázy, nesprávne diagnostikovaným. Najdôležitejším vyšetrením sa však pre budúcnosť ukazuje vyšetrenie genetickej dispozície pacienta na psoriázu a iné asociované ochorenia. Pre veľkú heterogenitu genetického základu psoriázy a IBD dnes ešte nevieme jednoznačne identifikovať, ktorý z kandidátnych génov je kľúčovým.

Hidradenitis suppurativa (HS) a IBD

Van der Zee a kol. [13] sledovali u 1093 pacientov s IBD (63% s CD a 37% s UC) výskyt HS. Pozorovali 23% prevalenciu HS u pacientov s IBD v porovnaní so staršími dátami na menšej skupine pacientov, kde bola prevalencia 16% [13, 14, 15]. U CD bola prevalencia HS vyššia (26%), ako u UC (18%). Pacientom s IBD sa vyvinula HS v priemere 4 rokov po začatí IBD. Väčšina, až 82% pacientov s HS malo miernu formu ochorenia – štádium Hurley 1, štádium Hurley 2 malo 15%, najzávažnejšiu formu – Hurley 3 mali iba 3% pacientov [13]. Údaje o vysokej prevalencii ochorenia svedčia o veľmi nízkom záchyťe prejavov HS v skorých štádiách ochorenia. Ak sa objavia prejavy HS počas liečby biologikom, ostáva otáznosť, rovnako ako pri ostatných komorbiditách, či ide len o bežnú koincidenciu komorbidít, alebo bolo novovzniknuté ochorenie navodené imunitnou dysreguláciou cytokínov. Je nutné zachytávať už skoré štádiá ochorenia, s ktorými pacient ešte nevyhľadá lekára. U pacientov s IBD liečených anti-TNF-alfa molekulami, u ktorých vznikli prejavy HS, postupujeme buď intenzifikáciou biologickej liečby, alebo liečbou antibiotikami, ako napríklad kombináciou rifampicin 2 krát 300 mg denne a clindamycin 2 krát 300 mg denne po dobu 10 týždňov [15]. Dôležitá je diferenciálna diagnostika prejavov HS, imponujúcich ako bakteriálna folikulitída pri biologickej liečbe. Diagnosticky HS favorizujú typické lézie, typická lokalizácia a recidívy prejavov [16].

d) Sekundárne asociované ochorenia s IBD

V prípade diferenciálnej diagnostiky kožných prejavov pri IBD liečených biologikami musíme myslieť aj na malnutričné a malabsorbčné prejavy. Pri kompenzovanej IBD by nemali byť poruchy vstrebávania živín také výrazné ako pri nekompenzovaných stavoch, a teda aj kožná symptomatológia by mala absentovať. V tomto smere je tiež dôležitá, v minulosti pacientovi vykonaná resekcia čreva, alebo rôzne diétne režimy, ktoré sú základom liečby IBD, avšak v konečnom dôsledku môžu viesť ku karencii vitamínov a deficitu minerálov. Prísna bez zvyšková strava obmedzuje pacienta v konzumácii čerstvej zeleniny, ovocia, strukovín a vlákniny. Najčastejšie malnutričné deficity uvádzame v tabuľke č. 2 [3].



Obr. 4 • Pacientka liečená adalimumabom pre CD. Počas liečby sa vytvorili chronické zápalové uzly a abscesy, ktoré sa opakovane naplňali hnisom. Pre klinický obraz, typickú lokalizáciu a recidivujúci priebeh prejavu hodnotené ako HS

Tabuľka č. 2 • Malnutričné deficity a ich kožné prejavy pri IBD (upravené podľa Huang a kol.) [3]

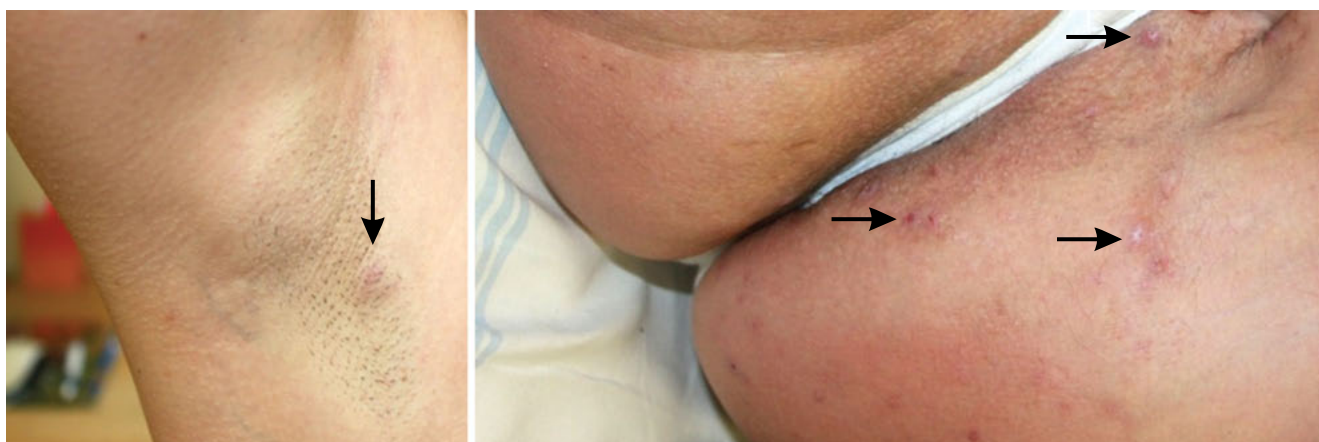
Kožné prejavy	Malnutričný deficit
Acrodermatitis enteropatica	deficit Zn
Pellagra	deficit niacínu
Skorbut	deficit vitamínu C
Purpura	deficit vit amínu C a K
Stomatitída, glositída, angulárna cheilitída	deficit vit amínu B
Suchosť kože	deficit esenciálnych mastných kyselín
Koilonychiáza, alopecia, angulárna cheilitída	deficit železa

Diferenciálna diagnostika psoriázy liečenej anti-TNF-alfa molekulami

U pacientov so psoriázou liečených anti-TNF-alfa molekulami musíme myslieť aj na novovzniknutú CD alebo UC ako komorbiditu, začínajúcu ako vôbec prvou dermatologickou symptomatológiou. So psoriázou je častým asociovaným ochorením aj HS. Problémom môže byť, či

v prípade HS ide o extraintestinálny prejav novovzniknutej IBD, bakteriálnej infekcie kože pri imunosupresii, alebo HS ako novodiagnostikovanej komorbidity.

Z celkového počtu 148 našich pacientov so psoriázou liečených anti-TNF-alfa molekulami sme sekundárne stanovili diagnózu HS u 5 pacientov, väčšinou s miernou formou ochorenia, ktorá sa na biologickej liečbe buď stabilizovala, alebo sa aktivuje iba v občasných atakoch.



Obr. 5 • Pacientka liečená adalimumabom pre psoriázu, ktorej sa od mladosti v podpazuší a v ingvinálnej oblasti vytvárali drobné zápalové uzlíky, ktoré občas inflamovali a naplnili sa hnisom, vždy hodnotené ako folikulitída. Palpačne hmatné podkožné uzly, prítomné drobné jazvičky po opakovaných zápaloch, prejavy HS Hurley I

Ďalším problémom psoriázy je prechod ochorenia do generalizovanej pustulóznejs psoriázy, ktorá môže byť indukovaná anti-TNF-alfa liečbou, alebo je nezávislá na liečbe a je iba prejavom vyššej aktivity ochorenia. V takýchto zriedkavých prípadoch musíme vylúčiť akútnu generalizovanú exantematóznú pustulózu (AGEP), ktorej spúšťačom sú najčastejšie lieky. Ochorenie je sprevádzané febrilným stavom s výsevom nefolikulárne situovaných sterilných pustúl na zapálenej spodine.



Obr. 6 • Pacientka s chronickou ložiskovou psoriázou liečená adalimumabom. Počas liečby došlo ku opakovanému generalizovanému výsevu pustúl – obr. A, detail lézie – obr. B. Po vylúčení inej možnej liekovej etiológie a po pridaní cyklosporínu do liečby (3,5 mg/kg hmotnosti denne) sa stav nezlepšoval. Následne ukončená liečba adalimumabom, s pokračujúcimi atakmi výsevu drobných pustulózných lézií. Zahájená liečba ustekinumabom, so stabilizáciou ochorenia. Ojedinele sa ešte tvoria lokalizované pustulózne prejavy

V súčasnosti je známe, že prejavy podobné generalizovanej psoriáze sa spájajú s autozápalovými ochoreniami ako DIRA (Deficiency of interleukin 1 receptor antagonist – deficit antagonistu receptoru pre IL-1) a DITRA (Deficiency of interleukin 36 receptor antagonist – deficit antagonistu receptoru pre IL-36). Na vylúčenie reakcie navodenej anti-TNF-alfa molekulou je vhodné vyšetrenie hladín protilátok proti biologiku, čo je však vzhľadom na dostupnosť vyšetrenia v bežnej praxi problematické. Neinfekčnú etiológiu ochorenia dokážeme sterom z pustúl, ktoré sú sterilné.

U pacientov so psoriázou musíme myslieť aj na Koebnerov fenomén. Stretávame sa s prípadmi, že pacienti, ktorí prekonal klasický liekový makulopapulózny exantém, môžu mať po niekoľkých dňoch v miestach odoznievajúceho exantému plynulý prechod do novovzniknutých psoriatických lézií.

Diferenciálna diagnostika prejavov u pacientov liečených anti-TNF-alfa pre reumatologické ochorenie

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa v 17,2% prípadov stretávame s extraartikulárnou manifestáciou typických subkutánných reumatoidných uzlov, ktoré sa vyvíjajú spolu

so základným ochorením. V literatúre sa stretávame aj so sčinenými prejavmi PG, prejavmi vaskulitídy a amyloidózy [17]. Ako sme už uviedli, musíme myslieť na skutočnosť, že prejavy PG nemusia byť indukované anti-TNF-alfa liečbou, ale môžu byť prejavom základného ochorenia.

V prípade ankylozujúcej spondylitídy sú najčastejšie extraartikulárne prejavy ako sú uveitída, IBD, psoriáza. Stolwijk a kol. [18] hodnotili 4.101 pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. Prejavy psoriázy pozorovali u 4,4% a prejavy IBD u 3,7% pacientov [18]. Genetická prepojenosť psoriázy, IBD a ankylozujúcej spondylitídy bude v najbližších rokoch veľmi aktuálnou problematikou výskumu, ktorá určite pomôže v cielenej liečbe a správnej diagnostike týchto ochorení.



Obr. 7 • Pacientka liečená etanerceptom s PASI 0. Po ampicilíne vzniknutý makulopapulózny exantém na 8. deň od zahájenia liečby, po 3 týždňoch s psoriatickými prejavmi v miestach pôvodnej alergickej reakcie – obr. A, detail lézie – obr. B. Pokračovaním liečby etanerceptom a lokálne aplikovanými kortikosteroidnými externami došlo k sanácii prejavov

Diferenciálna diagnostika nezávislá od základného ochorenia

Pacienti na biologickej liečbe môžu mať prejavy akéhokoľvek kožného ochorenia, nezávislého od biologickej liečby a od základného ochorenia. Na jednej strane sa stretávame s problémom diagnostiky niektorých nežiaducich účinkov liečby, ktoré sú nerozpoznané a nesprávne klasifikované, napríklad ako mykotická infekcia a inverzná forma psoriázy. Na druhej strane sú všetky systémové ťažkosti prisudzované novým, pre niektorých lekárov nepoznaným liekom, akými sú biologiká. Ak však prejavy jednoznačne nesúvisia s podaním lieku, musíme myslieť na ostatné dermatózy. Dermatológ pri posudzovaní lézií má veľmi dôležitú úlohu správne diagnosticky, a tým aj liečebne rozhodnúť. Dermatológ si musí uvedomiť, že jeho rozhodnutie môže ovplyvniť ďalšie pokračovanie liečby, ktorá je pre pacienta niekedy životne

dôležitá. Ak nie sú iné liečebné možnosti a ak má pacient závažný priebeh reumatického, gastroenterologického alebo dermatologického ochorenia, je nevyhnutné zásadne zvážiť, či kožné prejavy s liečbou súvisia. Vo všeobecnosti sa

snažíme v liečbe pokračovať, prípadne v rámci diferenciálnej diagnostiky ju len prechodne prerušiť. V rámci centier pre biologickú liečbu úzko interdisciplinárne spolupracujeme a liečebný postup navrhujeme spoločne.



Obr. 8 • Pacientka liečená infliximabom pre CD so svrbivými nodulárnymi léziami kože trvajúcimi asi 1 mesiac. Napriek intenzívnej liečbe antihistaminikami a lokálnej steroidnej liečbe prejavy pretrvávali. U nás konzultovaná pre možnú reakciu po infliximabe. Napriek nie úplne jednoznačnému klinickému obrazu bola pre intenzívny pruritus zahájená liečba 5% permetrín krémom. Stav hodnotený ako nodulárna forma scabies. Po liečbe došlo ku výraznému ústupu pruritu a ku sanácii prejavov. Pacientka pokračovala v biologickej liečbe bez prerušenia intervalu

Záver

Veda a výskum napredujú veľkou rýchlosťou. V priebehu nasledujúcich rokov pribudnú nové molekuly v liečbe dermatologických ochorení, ako aj v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy. Účinnosť anti-TNF-alfa liečby je veľmi vysoká. Jej bezpečnosť je prísne sledovaná v rámci databáz a registrov. Nie vo všetkých krajinách Európskej únie je liečba sústredená do centier. Predpokladáme, že v budúcich rokoch bude biologická liečba súčasťou bežnej ambulantnej liečby každého dermatológa. Okrem samotnej účinnosti je nutné ovládať aj možné komplikácie a nástrahy, ktoré sú s liečbou spojené. Kožné prejavy pacientov na biologickej liečbe z inej ako dermatologickej indikácie sú už teraz bežnou súčasťou dermatologickej praxe. Ako sme uviedli, samotná

diferenciálna diagnostika základných prejavov pri IBD či chronických reumatologických zápalových ochoreniach je veľmi náročná. Zaznamenávanie a hlásenie kožných reakcií je nevyhnutné, aby sme v budúcnosti vedeli jednoznačne vyhodnotiť, za ktoré prejavy je liečba zodpovedná. Liečbu prerušiť či ponechať? Táto otázka je častá v prípade interdisciplinárnej spolupráce. Svetové trendy sú za čo najdlhšie udržanie liečby, pokiaľ má liečba významný účinok na základné ochorenie a závažne neohrozuje pacienta. Nesmieme všetky reakcie pripisovať iba novým moderným liekom. Veríme, že ďalší výskum genetickej dispozície každého pacienta bude odpoveďou na množstvo nezodpovedaných otázok, ktoré máme aj po desiatich rokoch liečby anti-TNF-alfa molekulami.

Literatúra

1. Vavricka, S.R., Brun, L., Ballabeni, P., Pittet, V., Prinz Vavricka, B.M., Zeitz, J., Rogler, G., Schoepfer, A.M.: Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am.J.Gastroenterol* 2011; 106: s. 110 – 119.
2. Palamaras, I., El- Jabbour, J., Pietropaolo, N.: Metastatic Crohn's disease: a review. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2008; 22(9): s.1033 – 1043.
3. Huang, B.L., Chandra, S., Shih, D.Q.: Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Front Physiol* 2012; 3: s. 212 – 231.
4. Timani, S., Mutasim, D.F.: Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol* 2008; 26: s. 265 – 273.

5. Larsen, S., Bendtzen, K., Nielsen, O.H.: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis and management. *Ann Med* 2010; 42: s. 97 – 114.
6. Danese, S., Semeraro, S., Papa, A., Roberto, I., Scaldaferrì, F., Fedeli, G., Gasbarrini, G., Gasbarrini, A.: Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: s. 7227 – 7236.
7. Georgiou, G., Pasmatzì, E., Monastirli, A., Tsambaos, D.: Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Hosp Chron* 2006; 1: s. 158 – 168.
8. Callen, J.P.: Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998; 351: s. 581 – 585.
9. Tsiamoulos, Z., Karamanolis, G., Polymeros, D., Triantafyllou, K., Oikonomopoulos, T.: Leukocytoclastic vasculitis as an onset symptom of Crohn's disease. *Case Rep Gastroenterol*, 2008; 2: s. 410 – 414.
10. Marcoux, B.S., De Bandt, M.: Vasculitides induced by TNF α antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine* 2006; 73: s. 710 – 713.
11. Lee, F., Bellary, S.V., Francis, C.: Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *AM J Gastroenterol* 1990; 85(8): s. 962 – 963.
12. Gisondi, P., Giglio, M.D., Cozzi, A., Girolomoni, G.: Psoriasis, the liver and the gastrointestinal tract. In *Dermatol Ther* 2010; 23(2): s. 155 – 159.
13. Van der Zee, H.H., de Winter, K., Van der Woude, C.J., Prens, E.P.: The prevalence of hidradenitis suppurativa in 1093 patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol* 2014; 26: doi: 10.1111/bjd.13002. [Epub ahead of print].
14. Van der Zee, H.H., de Ruiter, L., Van de Broecke, D.G., Dik, W.A., Laman, J.D., Prens, E.P.: Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- α and IL-1 β . *Br J Dermatol* 2011; 164: s. 1292 – 1298.
15. Van der Zee, H.H., Boer, J., Prens, E.P., Jemec, G.B.E.: The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2009; 219: s. 143 – 147.
16. Revus, J.E.: Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol* 2009; 23: s. 985 – 998.
17. Richman, N.C., Yazdany, J., Graf, J., Chernitskiy, V., Imboden, J.B.: Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis in a multiethnic cohort of predominantly Hispanic and Asian patients. *Medicine* 2013; 92(2): s. 92 – 97.
18. Stolwijk, C., Essers, I., Van Tubergen, A., Boonen, A., Bazelier, M.T., De Bruin, M.L., de Vries, F.: The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014; Mar 21. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205253. [Epub ahead of print].